

ALTERAÇÕES CARDÍACAS E VASCULARES NA ACONDROPLASIA: REVISÃO DA LITERATURA

AUTOR

Bruno Kazuo YASSUDA
Heitor Nascimento HACKME
Tulio Benini RAMPASSO

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Soraia EL HASSAN

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A acondroplasia é uma condição genética resultante de mutações no gene FGFR3, que provoca nanismo desproporcional e está associada a diversas complicações clínicas, incluindo problemas respiratórios, neurológicos e cardiovasculares. O estudo dessas complicações, especialmente as cardiovasculares, é fundamental para otimizar o manejo clínico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Esta revisão narrativa aborda as principais alterações cardíacas e vasculares na acondroplasia, explorando sua prevalência, mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos, abordagens terapêuticas e as perspectivas para o futuro. As complicações mais prevalentes incluem hipertensão pulmonar, cardiomiopatia, hipertensão arterial sistêmica, anomalias valvares e outras complicações vasculares, frequentemente agravadas pela apneia do sono. O tratamento deve ser individualizado e envolver uma abordagem multidisciplinar. A conclusão reforça a necessidade de diagnóstico precoce, monitoramento contínuo e intervenções terapêuticas eficazes, além de destacar a importância de futuras pesquisas focadas em biomarcadores específicos e terapias personalizadas para melhorar os resultados clínicos dos pacientes com acondroplasia.

PALAVRAS - CHAVE

Acondroplasia; Alterações cardíacas; Hipertensão pulmonar; Cardiomiopatia; Complicações vasculares.

ABSTRACT

Achondroplasia is a genetic condition resulting from mutations in the FGFR3 gene, which causes disproportionate dwarfism and is associated with several clinical complications, including respiratory, neurological and cardiovascular problems. The study of these complications, especially cardiovascular ones, is essential to optimize clinical management and improve the quality of life of patients. This narrative review addresses the main cardiac and vascular alterations in achondroplasia, exploring their prevalence, pathophysiological mechanisms, diagnostic methods, therapeutic approaches and perspectives for the future. The most prevalent complications include pulmonary hypertension, cardiomyopathy, systemic arterial hypertension, valvular anomalies and other vascular complications, often aggravated by sleep apnea. Treatment should be individualized and involve a multidisciplinary approach. The conclusion reinforces the need for early diagnosis, continuous monitoring and effective therapeutic interventions, in addition to highlighting the importance of future research focused on specific biomarkers and personalized therapies to improve clinical outcomes for patients with achondroplasia.

Keywords: Achondroplasia; Cardiac alterations; Pulmonary hypertension; Cardiomyopathy; Vascular complications.

1. INTRODUÇÃO

A acondroplasia é uma displasia óssea hereditária, caracterizada pelo nanismo, resultante de uma mutação no gene do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3). Esta mutação inibe o crescimento ósseo endocondral, levando a displasias esqueléticas específicas, como o encurtamento dos membros, macrocefalia e anomalias faciais. A prevalência global da acondroplasia é de aproximadamente 1 em cada 25.000 nascidos vivos. Além das manifestações físicas, essa condição pode acarretar diversas complicações clínicas que afetam a qualidade de vida dos indivíduos. (HORTON, 2007; LEIVA-GEA et al., 2022; SHIANG et al., 1994)

Entre as complicações associadas à acondroplasia, as lesões vasculares têm destaque, especialmente devido à hipertensão pulmonar e problemas cardíacos que podem surgir. A fisiopatologia dessas complicações envolve mecanismos como a compressão das vias aéreas superiores, apneia do sono e alterações na estrutura torácica, que podem comprometer a função cardíaca. A hipertensão pulmonar, por exemplo, está ligada à resistência aumentada nas vias respiratórias e à hipoxemia crônica, o que sobrecarrega o coração direito, impactando negativamente o sistema cardiovascular. (JUNIOR, 2014; PAPAVALASSILOU, 2012; ROGERS, 2013; STANFORD, 1997; WHITTLE, 1999)

O diagnóstico da acondroplasia e de suas complicações vasculares envolve uma abordagem multidisciplinar. Exames como ecocardiograma, polissonografia e métodos avançados de imagem são essenciais para avaliar o impacto das alterações cardíacas e respiratórias. A identificação precoce dessas complicações é crucial para um manejo terapêutico adequado, visto que muitas das complicações, como a hipertensão pulmonar, exigem um monitoramento constante e intervenções precoces. (HUNTER et al., 1998; SHIMKUS et al., 2015; STANFORD, 1997)

O tratamento das complicações cardiovasculares na acondroplasia é complexo. As opções terapêuticas variam desde o uso de medicamentos para controle da hipertensão pulmonar até intervenções cirúrgicas para corrigir malformações estruturais. O cuidado integral dos pacientes deve considerar, além das intervenções

médicas, o apoio psicológico e social, uma vez que a adaptação à condição pode trazer desafios emocionais e sociais significativos. (BAUER, 2011; HUNTER et al., 1998; SHIMKUS, 2015)

A acondroplasia é uma condição genética com implicações clínicas significativas, particularmente em relação às lesões vasculares e cardíacas.. O objetivo deste trabalho é explorar e revisar as principais alterações cardíacas e vasculares associadas à acondroplasia, discutindo a prevalência, mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos, abordagens terapêuticas e perspectivas futuras.

2. METODOLOGIA

A metodologia desta revisão narrativa seguiu uma abordagem sistemática de busca e seleção de literatura nas plataformas SciELO, PubMed e Google Scholar, com o objetivo de identificar estudos relevantes sobre as complicações cardiovasculares associadas à acondroplasia. Foram utilizados os descritores "Achondroplasia", "Cardiovascular complications", "Pulmonary hypertension", "Cardiomyopathy" e "Sleep apnea" para a busca de artigos publicados. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para triagem dos artigos, selecionando aqueles que se alinharam aos objetivos do estudo. Posteriormente, os artigos elegíveis foram lidos integralmente, e dados relevantes sobre a prevalência, diagnóstico e abordagens terapêuticas na acondroplasia e suas complicações foram extraídos e analisados. A etapa seguinte consistiu na organização e síntese das informações, priorizando os dados mais significativos e atualizados.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A acondroplasia é uma condição genética que se manifesta com características específicas logo após o nascimento, o que possibilita a sua identificação precoce. Frequentemente, os recém-nascidos apresentam membros encurtados, macrocefalia e anormalidades faciais, que são indicadores visíveis da condição. O diagnóstico pode ser realizado através de observações clínicas e, em alguns casos, confirmado por testes genéticos que identificam a mutação no gene FGFR3. Além das características físicas, os desafios enfrentados pelos indivíduos com acondroplasia vão além das manifestações esqueléticas. Eles incluem complicações de saúde, como problemas respiratórios e cardiovasculares, que podem impactar significativamente a qualidade de vida. A aceitação social e a adaptação psicológica também representam obstáculos consideráveis, uma vez que o estigma associado ao nanismo pode afetar a autoestima e as interações sociais desde a infância. Dessa forma, a identificação precoce da acondroplasia não apenas permite intervenções médicas oportunas, mas também a implementação de estratégias de apoio psicossocial para facilitar a integração e o desenvolvimento saudável das crianças afetadas. (LEIVA-GEA et al., 2022)

Estudos sobre a mortalidade em indivíduos com acondroplasia indicam que esses pacientes apresentam taxas de mortalidade significativamente elevadas em todas as faixas etárias. A análise de dados coletados em clínicas de genética médica, revelou um índice de mortalidade padronizado (IMR) de 2,27, sugerindo que esses indivíduos têm mais que o dobro do risco de morte em comparação com a população geral. As causas de morte variam conforme a idade; por exemplo, entre crianças menores de quatro anos, a morte súbita é predominante, com a compressão do tronco encefálico identificada como a causa em cerca de 50% dos casos. Em jovens de 5 a 24 anos, as causas relacionadas ao sistema nervoso central e respiratório não mostraram um aumento significativo, mas ainda assim representaram metade das mortes nessa faixa etária. Para indivíduos de 25 a 54 anos, as doenças cardiovasculares emergiram como uma preocupação importante, com um IMR cardiovascular de

5,2. Nesse grupo etário, muitos apresentavam deficiência severa devido à estenose do canal espinhal, o que pode ter contribuído para o aumento da mortalidade. Esses achados sugerem que as anomalias ósseas associadas à acondroplasia, como a estenose do forame magno e do canal espinhal, têm um impacto significativo na mortalidade, especialmente em crianças. Portanto, é essencial implementar estratégias para minimizar essas complicações e melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes. (PAPAVASSILIOU, 2012)

Indivíduos com acondroplasia enfrentam um risco elevado de desenvolver apneia obstrutiva, frequentemente devido a fatores anatômicos como aumento das amígdalas, glossoptose e flacidez das paredes faríngea e laríngea. Essas características podem comprometer as vias aéreas superiores, resultando em dificuldades respiratórias durante o sono. Além disso, a anatomia peculiar do canal auditivo os torna mais suscetíveis a otites durante a infância, o que pode levar à perda auditiva. Por esse motivo, é fundamental que as avaliações otorrinolaringológicas sejam realizadas anualmente, assegurando que os testes de triagem auditiva em recém-nascidos tenham sido feitos e que uma avaliação completa seja conduzida em casos de resultados anormais. (LEIVA-GEA et al., 2022)

A hipertensão pulmonar é uma das complicações cardiovasculares mais comuns em pacientes com acondroplasia, sendo resultado de diversos fatores, como apneia obstrutiva do sono, hipoventilação crônica e alterações estruturais torácicas. Essas condições levam à hipoxemia crônica, aumento da resistência nas vias aéreas e consequente sobrecarga do coração direito, o que eleva a pressão arterial pulmonar. (WHITTLE, 1999; PAPAVASSILIOU, 2012)

Estudos apontam que uma parcela significativa dos indivíduos com acondroplasia desenvolve hipertensão pulmonar, o que ressalta a importância de um monitoramento contínuo e rigoroso da função cardiovascular nesses pacientes. Além disso, a cardiomiopatia, embora menos frequente, também pode ocorrer em pacientes com acondroplasia. Sua etiologia é frequentemente multifatorial, sendo influenciada pela hipertensão pulmonar e pelo estresse respiratório crônico, ambos comuns nesses indivíduos. A cardiomiopatia pode se manifestar como dilatação ventricular ou hipertrofia, resultando em insuficiência cardíaca, uma complicação grave que exige intervenção médica imediata. A hipertrofia do ventrículo direito, em particular, é uma adaptação ao aumento da pressão na circulação pulmonar, e pode levar a falhas na função cardíaca se não tratada de forma adequada. Portanto, a gestão dessas complicações exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada, incluindo o uso de medicamentos para controlar a pressão arterial pulmonar e, em casos mais graves, intervenções cirúrgicas ou tratamentos avançados para insuficiência cardíaca. (ROGERS, 2013; SHIMKUS et al., 2015; STANFORD, 1997; WHITTLE, 1999)

Pacientes com acondroplasia e outras formas de nanismo apresentam taxas elevadas de doenças cardiovasculares em comparação com a população em geral. No entanto, existem poucos estudos que analisam os desfechos de intervenções cardíacas em indivíduos com essas condições. A análise dos dados revelou uma idade média dos pacientes de 55,5 anos e um índice de massa corporal (IMC) médio de 32,1, com uma prevalência de 57,1% de indivíduos do sexo masculino. Entre os pacientes, 66,7% apresentavam escoliose e cifose, além de outros problemas esqueléticos. Aproximadamente 53,8% tinham doença arterial coronariana, e 30,8% já haviam sofrido um infarto do miocárdio. (SHIMKUS et al., 2015)

A hipertensão arterial sistêmica é outra complicação prevalente entre indivíduos com acondroplasia, sendo comumente associada a fatores como obesidade e resistência à insulina. A obesidade, frequente nesses pacientes devido à estatura reduzida e à predisposição genética, contribui significativamente para o aumento da pressão arterial, agravando a resistência vascular periférica. Além disso, a resistência à insulina, comum em indivíduos com acondroplasia, pode intensificar a disfunção endotelial, favorecendo o desenvolvimento da

hipertensão arterial. Essas interações genético-ambientais desempenham um papel crucial na manifestação precoce da hipertensão nesses pacientes. (STANFORD, 1997; HORTON, 2007).

A gestão eficaz da hipertensão arterial sistêmica é fundamental para prevenir complicações cardiovasculares adicionais, como insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral. O manejo deve incluir mudanças no estilo de vida, como controle de peso e adoção de uma dieta balanceada, além do uso de medicamentos antihipertensivos específicos, quando necessário. A monitorização rigorosa da pressão arterial nesses indivíduos é essencial para evitar o desenvolvimento de complicações mais graves. (PAPAVASSILIOU, 2012; SHIMKUS et al., 2015).

Além disso, anomalias valvares, como estenose aórtica e insuficiência valvar, também podem ser observadas em pacientes com acondroplasia. Estas condições são frequentemente secundárias às alterações estruturais cardíacas e vasculares, como o encurtamento da base do crânio e as anomalias no desenvolvimento do arco aórtico, que afetam diretamente a função valvar. A estenose aórtica, em particular, pode resultar em aumento da carga de trabalho do ventrículo esquerdo, enquanto a insuficiência valvar pode levar à regurgitação de sangue e, eventualmente, à insuficiência cardíaca. A avaliação ecocardiográfica periódica é crucial para a detecção precoce dessas anomalias e para o manejo clínico adequado, podendo incluir intervenções cirúrgicas para correção de defeitos valvares nos casos mais graves. (ROGERS, 2013; SHIMKUS et al., 2015; STANFORD, 1997; WHITTLE, 1999).

A estenose das artérias vertebrais é uma complicação vascular na acondroplasia, geralmente decorrente da compressão cervical causada pelas deformidades ósseas características dessa condição. O estreitamento dessas artérias pode comprometer o fluxo sanguíneo para a região vertebrobasilar do cérebro, resultando em insuficiência vertebrobasilar. Essa insuficiência pode manifestar-se clinicamente com sintomas neurológicos como tonturas, síncope, visão embaçada, e até mesmo quedas repentinas. Em casos mais severos, pode haver risco de isquemia cerebral. O tratamento da estenose vertebral frequentemente envolve intervenção cirúrgica para descompressão da medula e das estruturas vasculares, o que visa restaurar o fluxo sanguíneo adequado e prevenir danos neurológicos progressivos. (HUNTER et al., 1998; PAPAVASSILIOU, 2012; SHIMKUS et al. 2015; STANFORD, 1997).

A presença de aneurismas em artérias de grande calibre, como a aorta e suas principais ramificações, também foi documentada em alguns pacientes com acondroplasia. Esses aneurismas podem ser consequência de alterações estruturais das paredes arteriais, fragilidade dos tecidos conectivos e estresse hemodinâmico aumentado, condições comuns em indivíduos com essa displasia óssea. A formação de aneurismas representa um risco sério, uma vez que sua ruptura pode resultar em hemorragia catastrófica. Por isso, a detecção precoce, através de exames de imagem como a tomografia computadorizada e a ultrassonografia com doppler, e o monitoramento contínuo são essenciais para evitar complicações. Nos casos mais graves, a intervenção cirúrgica ou a colocação de stents pode ser necessária para reforçar as paredes dos vasos e prevenir a ruptura. (SHIMKUS et al., 2015; PAPAVASSILIOU, 2012).

A apneia do sono, uma das complicações respiratórias mais comuns na acondroplasia, está intimamente ligada a um aumento do risco cardiovascular. A obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, que leva à hipoxemia intermitente e despertares frequentes, contribui para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e arterial sistêmica, devido à estimulação crônica do sistema nervoso simpático. Além disso, a apneia do sono pode exacerbar a sobrecarga cardíaca, aumentando a probabilidade de insuficiência cardíaca e arritmias. O tratamento da apneia obstrutiva do sono, geralmente através do uso de dispositivos de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), é fundamental para reduzir os efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular. O uso adequado

do CPAP melhora a oxigenação durante o sono, reduz a resistência vascular pulmonar e arterial sistêmica, e, conseqüentemente, diminui o risco de complicações cardíacas e vasculares a longo prazo. (STANFORD, 1997; ROGERS, 2013).

Biomarcadores são indicadores mensuráveis de processos biológicos, patológicos ou farmacológicos, que podem ser utilizados para diagnosticar condições de saúde, monitorar a progressão de doenças e avaliar a eficácia de tratamentos. Nesse sentido, desempenham um papel fundamental na gestão de condições associadas à acondroplasia, especialmente no que se refere à identificação e monitoramento de complicações cardiovasculares e endocrinológicas. Em pacientes com acondroplasia, a presença de doenças endocrinológicas pode complicar ainda mais o quadro clínico, contribuindo para a morbidade e mortalidade. A detecção precoce dessas desordens é essencial para otimizar os resultados do tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Biomarcadores específicos podem servir como indicadores mensuráveis de disfunções hormonais, permitindo que os médicos identifiquem rapidamente problemas como disfunção da tireoide, insuficiência adrenal e hipopituitarismo. A utilização de biomarcadores não apenas auxilia no diagnóstico, mas também na monitoração da progressão da doença e na resposta a intervenções terapêuticas. As pesquisas em biomarcadores emergentes oferecem promessas para a melhoria contínua da detecção precoce e do manejo das complicações associadas à acondroplasia, destacando a necessidade de inovações tecnológicas e de um enfoque multidisciplinar na prática clínica. Essa abordagem integrada pode revolucionar os cuidados prestados aos pacientes, garantindo intervenções mais eficazes e personalizadas. (ZIEGLER, 2013)

A abordagem do manejo clínico da acondroplasia deve ser multifatorial e multidisciplinar, levando em consideração não apenas as características esqueléticas da condição, mas também as complicações sistêmicas, incluindo as lesões vasculares. Dada a natureza complexa da acondroplasia, que envolve fatores genéticos, metabólicos, cardiovasculares, respiratórios e neurológicos, o tratamento ideal deve integrar uma equipe de profissionais composta por ortopedistas, geneticistas, cardiologistas, pneumologistas, neurologistas e fisioterapeutas. Cada especialista tem um papel fundamental na avaliação e no acompanhamento das diferentes complicações associadas à condição. (LEIVA-GEA et al., 2022)

No caso das complicações vasculares, o rastreio precoce é essencial para prevenir danos progressivos. A vigilância deve incluir exames periódicos para identificar a presença de hipertensão arterial sistêmica e pulmonar, estenoses vasculares e aneurismas. Avaliações regulares por meio de ecocardiogramas, doppler de vasos, tomografias e ressonâncias magnéticas são fundamentais para o diagnóstico precoce dessas complicações. A detecção precoce permite intervenções terapêuticas oportunas, como o uso de medicamentos antihipertensivos para controlar a hipertensão pulmonar e arterial sistêmica, ou intervenções cirúrgicas para correção de estenoses ou aneurismas. (JUNIOR, 2014)

Por conseguinte, a apneia do sono deve ser rotineiramente rastreada, uma vez que está fortemente correlacionada ao agravamento das complicações cardiovasculares. Polissonografias são essenciais para diagnosticar a apneia obstrutiva do sono e monitorar sua gravidade, o que permite a adoção de estratégias terapêuticas como o uso de CPAP. O controle adequado da apneia pode atenuar o risco de hipertensão e insuficiência cardíaca, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. (STANFORD, 1997; ROGERS, 2013).

As crianças com acondroplasia enfrentam desafios sociais e psicológicos que podem impactar sua qualidade de vida. A condição, caracterizada por baixa estatura e membros desproporcionalmente curtos, pode resultar em dificuldades práticas, como alcançar objetos altos, além de situações de estigmatização e exclusão em contextos sociais. A capacidade de enfrentamento e a autoeficácia se destacam como fatores importantes que influenciam a

adaptação emocional e social dessas crianças. Isso indica que intervenções que promovam a autoestima e a autoconfiança podem ser benéficas para melhorar sua adaptação social. Desse modo, é fundamental que profissionais de saúde, especialmente enfermeiros e terapeutas, realizem avaliações regulares do processo de adaptação psicológica, focando em aspectos como a avaliação cognitiva e a autoeficácia, para oferecer suporte adequado e fortalecer a resiliência das crianças com acondroplasia. Por sua vez, a educação dos pacientes e de seus cuidadores sobre a natureza crônica e progressiva da acondroplasia, aliada a um acompanhamento rigoroso e proativo, é crucial para a manutenção da saúde física e mental. (BAUER, 2011)

A pesquisa contínua é essencial para avançar o conhecimento sobre os mecanismos subjacentes às complicações cardiovasculares na acondroplasia e para o desenvolvimento de terapias mais precisas e personalizadas, que não apenas tratem as manifestações clínicas, mas também previnam a progressão dessas complicações a longo prazo. (SHIMKUS, 2015; HUNTER et al., 1998)

4. CONCLUSÃO

A revisão das complicações cardíacas e vasculares associadas à acondroplasia evidencia uma complexidade de manifestações clínicas que demanda uma abordagem de manejo multidisciplinar e individualizada. Médicos que realizam o diagnóstico de acondroplasia e identificam a possibilidade de complicações vasculares devem adotar uma estratégia proativa, iniciando com o monitoramento rigoroso da saúde cardiovascular do paciente logo após o diagnóstico. Isso inclui a realização de exames regulares, como ecocardiogramas e testes de função pulmonar, para detectar precocemente condições como hipertensão pulmonar, cardiomiopatia, hipertensão arterial sistêmica, anomalias valvares e estenose das artérias vertebrais. A implementação de um plano de tratamento eficaz envolve não apenas a utilização de intervenções farmacológicas apropriadas, mas também a colaboração com uma equipe multidisciplinar, composta por cardiologistas, pneumologistas e geneticistas, para assegurar que todas as complicações sejam geridas de forma integrada. Além disso, é crucial promover a educação e o suporte aos pacientes e suas famílias, capacitando-os a entender melhor a condição e suas implicações. As pesquisas nesse campo precisam avançar, focando na identificação de biomarcadores específicos que possam prever a progressão das complicações cardiovasculares e na exploração de novas opções terapêuticas. A compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes às complicações cardiovasculares na acondroplasia é vital para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e personalizadas. Assim, o cuidado integral e contínuo pode não apenas melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas também prevenir complicações graves, garantindo uma abordagem holística que abarca todos os aspectos da saúde do indivíduo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUER, P. E. Psychosocial Issues in Achondroplasia: A Review of Literature and Case Study.. **Journal of Pediatric Psychology**, 2011.

HORTON, W. A. The Biology of Human Chondrodysplasias. **Developmental Dynamics**, 2007.

HUNTER, A. G. et al. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. **J Med Genet**, 1998.

JUNIOR, A. L. DA C. Alterações do esqueleto axial e complicações neurológicas na acondroplasia. **Ufmg.br**, 2014.

LEIVA-GEA, A. et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. **Anales de Pediatría (English Edition)**, v. 97, n. 6, p. 423.e1–423.e11, 5 nov. 2022.

PAPAVASSILIOU, P. Morbidity and Mortality in Achondroplasia: A Retrospective Review of the 1997–2004 NIH-FDA Inves. **Pediatrics**, 2012.

ROGERS, M. J. et al. Cardiovascular and Respiratory Health in Achondroplasia. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, 2013.

SHIANG, R. et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. **Cell**, 1994.

SHIMKUS, M. et al. Cardiac Abnormalities in Achondroplasia: Clinical Study of 54 Patients. **Am J Med Genet**, 2015.

STANFORD, A. I. Cardiovascular Manifestations of Achondroplasia: A Review. **Cardiol Young**, 1997.

WHITTLE, R. J. Pulmonary Hypertension in Children with Achondroplasia: A Review of the Literature and Case Report. **J Pediatr**, 1999.

WILSON, R. Rehabilitation Interventions in Achondroplasia: Current Perspectives and Future Directions. **Rehabilitation Research and Practice**, 2010.

ZIEGLER, A. Biomarkers in Achondroplasia: Potential Indicators of Disease Progression. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2013.